

L1 ANSWER 1 OF 3 WPINDEX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
AN 2000-560791 [52] WPINDEX
DNC C2000-167461

TI Hair restoring foodstuff comprises proanthocyanidin as active ingredients.

DC B04 D13 D16 D21

PA (KYOW) KYOWA HAKKO KOGYO KK

CYC 1

PI JP 2000201650 A 20000725 (200052) * 7 A23L001-30 <--

ADT JP 2000201650 A JP 1999-4811 19990112

PRAI JP 1999-4811 19990112

IC ICM A23L001-30

ICS A23L002-52; A61K031-352; A61K035-78; A61P017-14

ICA A61K007-06

AB JP2000201650 A UPAB: 20001018

NOVELTY - Hair restoring foodstuff comprises proanthocyanidin as active ingredients.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for the oral hair restorer.

ACTIVITY - Hair restorer.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - As foodstuff for hair restoring.

ADVANTAGE - Hair restoring foodstuff is safe to use and very effective.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; DCN

MC CPI: B04-A08; B04-A09; B04-A10; B06-A03; B14-R02; D03-H01T2; D05-B;
D08-B03

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-201650
(P 2 0 0 0 - 2 0 1 6 5 0 A)
(43) 公開日 平成12年7月25日 (2000.7.25)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト (参考)
A23L 1/30		A23L 1/30	B 4B017
2/52		A61K 31/00	H 4B018
A61P 17/14		31/35	617 602 4C083
A61K 31/352		35/78	H 4C086
35/78			Y 4C088
審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全7頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-4811	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成11年1月12日 (1999.1.12)	(72) 発明者	▲浜▼菌 貴子 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵 工業株式会社筑波研究所内
		(72) 発明者	高橋 知也 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵 工業株式会社筑波研究所内
		(72) 発明者	片倉 勇治 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵 工業株式会社筑波研究所内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 育毛食品および経口育毛剤

(57) 【要約】

【課題】 プロアントシアニジンを含む有効成分として含有する育毛食品および経口育毛剤を提供すること。

【解決手段】 プロアントシアニジンを含む植物抽出物またはその精製物、あるいはプロアントシアニジンを含む植物抽出物のアルコール発酵産物またはその精製物を有効成分として含有する育毛食品および経口育毛剤を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロアントシアニジンを含む育毛食品。

【請求項2】 プロアントシアニジンを主成分とする植物抽出物またはその精製物を有効成分として含有する育毛食品。

【請求項3】 植物がブドウ属、リンゴ属、オオムギ属、ココヤシ属、カカオ属、マツ属、インゲン属またはナンキンマメ属の植物である請求項2記載の育毛食品。

【請求項4】 プロアントシアニジンを含む植物抽出物のアルコール発酵産物またはその精製物を有効成分として含有する育毛食品。

【請求項5】 植物がブドウ属、リンゴ属またはオオムギ属の植物である請求項4記載の育毛食品。

【請求項6】 プロアントシアニジン含量が0.1～50%である請求項1～5記載の育毛食品。

【請求項7】 プロアントシアニジン含量が1～20%である請求項1～5記載の育毛食品。

【請求項8】 プロアントシアニジンの成人一日あたりの摂取量が100～2000mgである請求項1～5記載の育毛食品。

【請求項9】 プロアントシアニジンを有効成分として含有する経口育毛剤。

【請求項10】 プロアントシアニジンを主成分とする植物抽出物またはその精製物を有効成分として含有する経口育毛剤。

【請求項11】 植物がブドウ属、リンゴ属、オオムギ属、ココヤシ属、カカオ属、マツ属、インゲン属またはナンキンマメ属の植物である請求項10記載の経口育毛剤。

【請求項12】 プロアントシアニジンを含む植物抽出物のアルコール発酵産物またはその精製物を有効成分として含有する経口育毛剤。

【請求項13】 植物がブドウ属、リンゴ属またはオオムギ属の植物である請求項10記載の経口育毛剤。

【請求項14】 プロアントシアニジン含量が0.1～50%である請求項9～13記載の経口育毛剤。

【請求項15】 プロアントシアニジン含量が1～20%である請求項9～13記載の経口育毛剤。

【請求項16】 プロアントシアニジンの成人一日あたりの摂取量が100～2000mgである請求項9～13記載の経口育毛剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、プロアントシアニジンを有効成分とし、かつ頭髮の育毛を目的とする育毛食品および経口育毛剤に関する。

【0002】

【従来の技術】プロアントシアニジンは植物界に広く存在し強い抗酸化作用を有することが知られている物質で

あり、本発明者らは、プロアントシアニジンが外用により育毛活性を示すことを明らかにした(WO96/00561)。しかしながら、該物質が経口により育毛活性を発揮するということは知られていない。

【0003】プロシアニジンを配合した健康食品および医薬品に関して特開平8-205818、特開平9-291039等に記載があるが、プロアントシアニジンを配合した育毛食品および育毛経口医薬品は知られていない。ブドウの成分を含む育毛剤が特開昭56-68606、特開平6-172129および特開平7-69843に記載されているが、いずれも特定の方法で製造された外用剤であり、かつ有効成分の特定はなされていない。

【0004】リンゴ由来の成分を含む育毛剤が特開平8-81337に記載されているが、経口での育毛作用は知られていない。オオムギの成分を含む育毛剤について、麦芽由来の揮発性成分に関するもの(特開平8-34709)が知られており、また特開平8-81337に記載があるが、いずれも外用剤であり、かつ有効成分の特定はなされていない。

【0005】カキの葉の成分を含む育毛剤が特開平6-329518に記載されているが、外用剤であり、有効成分の特定はなされていない。また、アマチャヅル、カキの葉、昆布を含む育毛食品が特開昭60-251866に記載されているが、有効成分の特定はなされておらず、プロアントシアニジンの経口での育毛作用については知られていない。

【0006】ワインを含む組成物の蒸留成分を含む育毛剤が知られている(AU-A-32774/89)が、ブドウおよび赤ワインに含まれるプロアントシアニジンの経口での育毛作用は知られていない。ウーロン茶抽出物を含む抗脱毛症状飲食物および抗脱毛症状剤が知られている(特開平9-309840)が、有効成分の特定はなされていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、プロアントシアニジンを有効成分として含有する育毛食品および経口育毛剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、経口摂取により育毛作用を有する物質を探し研究を重ねた結果、プロアントシアニジンに強い育毛活性を見出した。本発明は、プロアントシアニジンを有効成分として含有することを特徴とする育毛食品および経口育毛剤に関する。

【0009】また、本発明は、プロアントシアニジンを主成分とする植物抽出物またはその精製物を有効成分として含有する育毛食品および経口育毛剤に関する。植物としては、ブドウ属、リンゴ属、オオムギ属、ココヤシ属、カカオ属、マツ属、インゲン属、ナンキンマメ属等の植物が好ましい。また、本発明により、プロアントシ

アニジンを含む植物抽出物のアルコール発酵産物またはその精製物を有効成分として含有する育毛食品および経口育毛剤が提供される。

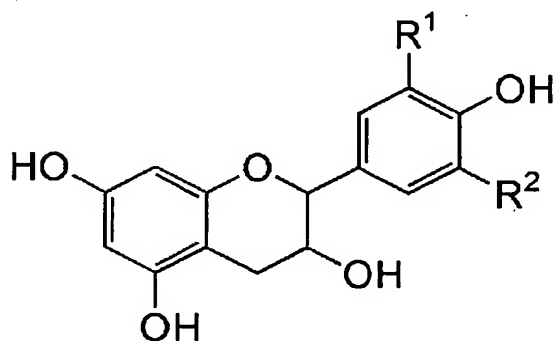
【0010】植物としては、ブドウ属、リンゴ属、オオムギ属等の植物が好ましい。

【0011】

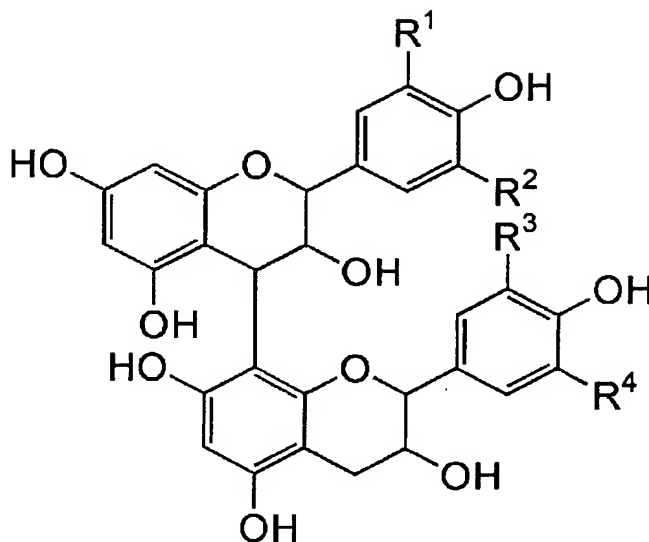
【発明の実施の形態】プロアントシアニジン、下記式 (I) で示されるフラバン-3-オール誘導体を構成単位として重合した化合物群をいう。

【0012】

【化1】



(I)



(II)

【0016】(式中、R' および R' は同一または異なって水素または水酸基を表し、R' および R' はそれぞれ前記と同義である)

で示される結合様式をとるものが、また3量体以上の重合体としては、これらの結合様式が同一または異なって組み合わせられたものがあげられる。本発明に用いられるプロアントシアニジンは、フラバン-3-オール誘導体の2量体以上であればよいが、好ましくは2~10量

【0013】(式中、R' および R' は同一または異なって水素または水酸基を表す)

式 (I) で表されるフラバン-3-オール誘導体の具体例としては、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、アフゼレチン、エピアフゼレチン等があげられ、これらの光学異性体もすべて含まれるが、エピカテキンまたはカテキンを構成単位とするプロアントシアニジンが、本発明ではより好ましく用いられる。

【0014】式 (I) で表されるフラバン-3-オール誘導体の結合様式はどのようなものでもよいが、例えばフラバン-3-オール誘導体が2個重合した2量体としては、下記式 (I I)

【0015】

【化2】

体、より好ましくは2~5量体、さらに好ましくは2~3量体である。フラバン-3-オール誘導体の2量体としては、例えばエピカテキン-(4β→8)-カテキン等のエピカテキンとカテキンの結合体、エピカテキン-(4β→6)-エピカテキン、エピカテキン-(4β→8)-エピカテキン等のエピカテキンの2量体、カテキン-(4α→8)-カテキン等のカテキンの2量体等があげられ、フラバン-3-オール誘導体の3量体として

は、例えばエピカテキン- $(4\beta \rightarrow 8)$ -エピカテキン- $(4\beta \rightarrow 8)$ -エピカテキン、エピカテキン- $(4\beta \rightarrow 8)$ -エピカテキン- $(4\beta \rightarrow 6)$ -エピカテキン等のエピカテキンの3量体、カテキン- $(4\alpha \rightarrow 8)$ -カテキン- $(4\alpha \rightarrow 8)$ -カテキン等のカテキンの3量体、エピカテキン- $(4\beta \rightarrow 8)$ -エピカテキン- $(4\beta \rightarrow 8)$ -カテキン等のエピカテキンとカテキンの混合3量体があげられる。

【0017】また、これらプロアントシアニジンに没食子酸やグルコース、ラムノース等の糖類が付加した化合物も本発明のプロアントシアニジンに含まれる。プロアントシアニジンは、ブドウ属、リンゴ属、オオムギ属、カキ属、ココヤシ属、カカオ属、マツ属、インゲン属、ナンキンマメ属等に属するブドウ、リンゴ、オオムギ、カキ、ヤシ、カカオ、マツ、アズキ、ピーナッツ等の各種の植物から抽出精製して得られる他、それらの抽出物の発酵産物、例えばワイン、リンゴ酒、ビール等から、またそれらを精製することによっても得られる。

【0018】植物からの抽出精製は、次のような公知の方法で行うことができる。原料である植物の果実、種子、葉、茎、根、根茎等を、適当な時期に採取した後、そのままか、通常空気乾燥等の乾燥工程に付し、抽出原料とする。上記の乾燥した植物体からプロアントシアニジンの抽出を行う場合は、公知の方法〔ケミカル アンド ファーマシューティカル ブリテン(Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 38: 3218, 1990および同, 40: 889-898, 1992〕を参考にして行うことができる。すなわち、原料を粉碎もしくは細切した後、溶媒を用いて抽出を行う。抽出溶媒としては、水、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類等の親水性もしくは親油性の溶媒を、単独もしくは混合溶媒として用いることができる。抽出温度は、通常0~100℃、好ましくは5~50℃である。

【0019】抽出時間は、1時間以上10日間程度であり、溶媒量は、乾燥原料あたり通常1~30倍重量、好ましくは5~10倍重量である。抽出操作は、攪拌によっても浸漬放置によってもよい。抽出操作は、必要に応じて2~3回繰り返してもよい。上記の操作で得られた粗抽出液から不溶性残渣を濾過もしくは遠心分離により取り除いた抽出液、あるいは植物の搾汁液や樹液からのプロアントシアニジンの精製方法(精製方法A)は、公知の生薬の分離精製方法であればどのようなものでもよいが、二相溶媒分配法、カラムクロマトグラフィー法、分取高速液体クロマトグラフィー法等を単独または組み合わせて用いることが好ましい。例えば二相溶媒分配法としては、前記の抽出液から油溶性成分や色素をn-ヘキサン、石油エーテル等により抽出除去する方法、該抽出液からn-ブタノール、メチルエチルケトン等の溶媒

と水との分配により、溶媒相へプロアントシアニジンを回収する方法等があげられる。カラムクロマトグラフィー法としては、担体としてアンバーライトIR-120B、アンバーライトIRA-402等を用いるイオン交換カラムクロマトグラフィー法、担体として順相系シリカゲル、逆相系シリカゲル、ダイヤイオンHP-20、セパピーズSP-207等を用いる吸着カラムクロマトグラフィー、担体としてセファデックスLH-20等を用いるゲル濾過法等があげられ、これらを単独もしくは組み合わせることで反復して使用することができる。分取高速液体クロマトグラフィー法としては、オクタデシルシリカ等を用いる逆相系のカラムを用いる方法、シリカゲル等を用いる順相系のカラムを用いる方法等があげられる。

【0020】上記精製方法により、塩類等水溶性のイオン性物質、糖類、多糖類等の非イオン性物質、油分、色素等が粗抽出液から除去される結果、プロアントシアニジンを得ることができる。プロアントシアニジンの合成法による製造方法としては、エピカテキンまたはカテキンの2量体の製造方法がジャーナルオブケミカルソサエティー パーキントランザクションI (Journal of the Chemical Society: Perkin Transactions I): 1535~1543, 1983に記載されており、該文献に記載の方法あるいはそれに準じて合成することができる。

【0021】プロアントシアニジンを含む植物抽出物のアルコール発酵産物は、次のような公知の方法で得ることができる。すなわち、ワイン、リンゴ酒等の単発酵式発酵酒の場合は、果汁を酵母によりアルコール発酵させて製造する。例えば、ブドウ果汁からの赤ワインの製造では、ブドウ果実を粉砕し酸化防止剤を加えた後、酒母を2~5%添加し、7~10日間主発酵させる。次いで圧搾して果皮および沈殿物を除き、発酵栓をつけた洋だるに移して、約10℃で残糖0.2%以下まで後発酵を行う。酒石、タンニン、タンパク質等の沈殿物をおりびきし、さらに数年間貯蔵熟成させて製造する。また、ビールのような複発酵式発酵酒の場合は、穀物の澱粉を原料とし、まずアミラーゼによる糖化を行い、次いでアルコール発酵させて製造する。例えば、オオムギを主原料としたビールの製造では、麦芽と水から麦汁を作り、酵母を加えて発酵させる。7~10℃で10日間主発酵を行い、貯蔵タンクに移して、0~2℃で60日間後発酵を行わせる。後発酵終了後、濾過あるいは加熱殺菌を行い目的の発酵産物を得る。

【0022】上記のアルコール発酵産物からのプロアントシアニジンの精製方法としては、前記精製方法Aで例示したのと同様の方法があげられる。上記精製方法により、塩類等水溶性のイオン性物質、糖類、多糖類等の非イオン性物質、油分、色素等がアルコール発酵産物から除去される結果、プロアントシアニジンを得ることができる。

【0023】プロアントシアニジンを本発明の有効成分として用いる場合、プロアントシアニジンは、一種または二種以上混合してもよい。具体的な例としては、ブドウ種子抽出物プロアントシアニジン、赤ワイン抽出精製物、リンゴ由来プロアントシアニジン、マツ由来プロアントシアニジン、精製プロアントシアニジンオリゴマー等があげられる。

【0024】次に、本発明の育毛食品あるいは経口育毛剤の作用について、試験例により具体的に示す。

【0025】試験例-1 マウスの発毛に対する効果 10
小川らの方法[ザ ジャーナル オブ ダーマトロジー (The Journal of Dermatology), 10: 45-54, 1983]を参考に、マウスにおける発毛効果の試験を行った。

【0026】毛周期の休止期にある9週令のC3H/Hes1c雄性マウス(一群4~5匹)の背部毛を電気バ

第1表

	投与量 (mg/kg)	増加発毛面積率 (%)
プロアントシアニジンB-2 (参考例-1)	200	16.5
赤ワイン精製プロアントシアニジン (参考例-2)	1000	21.2

【0029】第1表に示すように、本発明のプロアントシアニジン含有育毛食品および経口育毛剤では、著しいマウスの毛成長促進効果が認められた。本発明の食品は、食品原料、特にプロアントシアニジンを本来実質的に含有しない食品原料に、プロアントシアニジンを0.01%以上、好ましくは0.1~50%、より好ましくは1~20%含有するようにプロアントシアニジンを純品、精製物、粗精製物等の形態として添加し、一般的食品製造方法を用いることにより加工製造することができる。

【0030】本発明の育毛食品の形態としては、錠剤、カプセル剤、粉末、丸剤、ゼリー、飲料、冷凍食品、粉末食品、シート状食品、瓶詰食品、缶詰食品、レトルト食品等の形態の他、自然流動食、半消化栄養食、成分栄養食等の加工形態等があげられ、食品に使われる一般的な原料、例えば蛋白質、糖類、脂肪、微量元素、ビタミン類、乳化剤、香料等を添加することができ、常法により製造される。

【0031】食品の種類としては、ジュース類、清涼飲料水、茶類、乳酸菌飲料、発酵乳、冷菓、乳製品(バター、チーズ、ヨーグルト、加工乳、脱脂乳等)、畜肉製品(ハム、ソーセージ、ハンバーグ等)、魚肉練り製品(蒲鉾、竹輪、さつま揚げ等)、卵製品(だし巻き、卵豆腐等)、菓子類(クッキー、ゼリー、スナック菓子等)、パン類、麺類、漬物類、燻製品、干物、佃煮、塩蔵品、スープ類、調味料等があげられる。

【0032】本発明の経口育毛剤の形態としては、錠剤、カプセル剤、粉末、丸剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、

リカンと電気シェーバーで注意深く剃毛した後、参考例1および参考例2で得られるプロアントシアニジンサンプルを飼育用粉末飼料(CE-2、日本クレア製)に加え、自由摂取にて育毛試験を行った。対照群には、飼育用粉末飼料(CE-2、日本クレア製)のみを自由摂取で与えた。

【0027】試験開始後18日目のマウス背部皮膚を採取し写真撮影を行った後、画像解析処理装置(アビオニクス社製、スピカII)を用いて背部皮膚全面積に対する発毛部の面積の百分率を求め、被検薬剤群の発毛率の値から対照群の発毛率の値を差し引いた値を増加発毛面積率(%)とした。試験サンプル、試験濃度および試験結果を第1表に示す。

【0028】

【表1】

シロップ剤、トローチ剤等があげられる。プロアントシアニジンの純品、精製物、粗精製物等をそのまま投与してもよいが、薬理的に許容される賦形剤とともに、錠剤、カプセル剤、粉末、丸剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、シロップ剤、トローチ剤等の形態で投与してもよい。賦形剤としては、ソルビトール、ラクトース、グルコース、乳糖等の糖類、デキストリン、澱粉、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等の無機物、結晶セルロース、蒸留水、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等、一般に使用されているものであればいずれも用いることができる。製剤化する際には、結合剤、滑沢剤、分散剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、緩衝剤、抗酸化剤、細菌抑制剤等の添加剤を用いることもできる。

【0033】経口育毛剤中のプロアントシアニジン含量は、0.01%以上であり、0.1~50%であるのが好ましく、1~20%であるのがより好ましい。プロアントシアニジンの経口投与量は、疾患の症状、患者の年齢等により異なるが、通常成人一日あたり100~1000mg、好ましくは100~2000mg、さらに好ましくは200~500mgである。

【0034】

【実施例】参考例-1 りんごジュースからのプロアントシアニジンB-2 [エピカテキニン(4β→8)-エピカテキニン]の精製方法

りんごジュース5280kg(4倍濃縮液)を、水で平衡化したダイヤイオンHP-20樹脂(三菱化学社製)を充填したカラム(60cmφ×88.5cm:250L体積)に通塔し、1000Lの脱塩水および500Lの

15% (V/V) メタノールでカラムを洗浄した。次に、500 L の 45% (V/V) メタノールで目的物を溶出させた。この溶出物を乾固し、9450 g の乾固物を得た。

【0035】この乾固物の1465 g を 25% (V/V) メタノールに溶解し、25% メタノールで平衡化したセファデックス LH-20 (ファルマシア製) を充填したカラム (18 cm φ × 39.3 cm : 10 L 体積) に通塔し、20 L の 25% (V/V) メタノール、20 L の 50% (V/V) メタノールで順次カラムを洗浄後、20 L の 75% (V/V) メタノールで目的物を溶出させ、溶出物を乾固し、233 g の乾固物を得た。

【0036】この乾固物の116 g を脱塩水に溶解した後、分取高速液体クロマトグラフィー (150 mm φ × 1000 mm : ODS カラム、メタノール/0.0001% 酢酸水溶液 = 12/88) で分離した。このようにして、16.5 g のプロアントシアニン B-2 (純度 94% 以上) を得た。

赤ワイン精製プロアントシアニン (参考例 2)	1.0 g
安息香酸ナトリウム	1.0 g
果糖	10.0 g
香料	適量
色素	適量

【0039】実施例-2 錠剤

参考例 1 で得られたプロアントシアニンをを用いて下記

プロアントシアニン B-2 (参考例 1)	10.0 g
乳糖	90.0 g
乾燥コーンスターチ	2.0 g
タルク	1.8 g
ステアリン酸カルシウム	0.2 g

【0040】

【発明の効果】本発明により、プロアントシアニンを

参考例-2 赤ワインからのプロアントシアニンの精製方法

赤ワイン 16.2 L に精製水 30 L を加え、水で平衡化したダイヤイオン HP-20 樹脂 (三菱化成社製) を充填したカラム (100 mm φ × 400 mm : 3 L 体積) に通塔し、6 L の脱塩水および 6 L の 20% (V/V) メタノール、さらに 1.5 L の 40% (V/V) メタノールでカラムを洗浄した。次に、4.5 L の 40% (V/V) メタノールおよび 3 L の 60% (V/V) メタノールで順次目的物を溶出させた。

【0037】この溶出物を濃縮後凍結乾燥し、約 20 g のプロアントシアニン部分精製物 (各種プロアントシアニン混合物、純度 90% 以上、カテキン : エピカテキン = 1 : 6.2、平均重合度 3.5) を得た。

【0038】実施例-1 飲料

参考例 2 で得られたプロアントシアニンをを用いて下記の組成のように配合し、精製水を加えて全量を 1000 ml として、飲料を調製した。

の組成のように配合し、単発式打錠機で打錠して、直径 7 mm、重量 250 mg の錠剤を製造した。

有効成分として含有する安全で有効な育毛食品および経口育毛剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 61 K 35/78

A 61 K 7/06

// A 61 K 7/06

A 23 L 2/00

F

Fターム(参考) 4B017 LC03 LG01 LG05 LG10 LP01
LP05
4B018 LB01 LB02 LB05 LB06 LB07
LB08 LB09 MD08 MD48 MD49
MD52 MD57 MD60 ME06 MF01
MF13
4C083 AA111 AA112 AB432 AC242
AC312 AC841 AC842 AD202
AD212 AD242 CC37 DD15
DD23 DD27 EE22
4C086 AA01 AA02 BA06 MA01 MA52
NA14 ZA92
4C088 AB03 AB12 AB51 AB56 AB59
AB73 AB83 AC04 AC05 AC11
AC13 BA09 BA10 CA03 MA07
MA52 NA14 ZA92